Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Prüfung verschiedener Corticosteroide in Hinblick auf ihre Vasokonstriktion und Entzündungshemmung an der menschlichen Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Falko Heinecke
aus Berlin

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0085

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Prüfung verschiedener Corticosteroide in Hinblick auf ihre Vasokonstriktion und Entzündungshemmung an der menschlichen Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Falko Heinecke
aus Berlin

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Tronnier
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung S. 3

II. Methodik S. 5

a) Wahl des Entzündungsmodells S. 5

b) Messung der Vasokonstriktion S. 7

c) Prinzip der getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung S. 7

d) Präparate S. 11

III. Ergebnisse S. 12

1. Bestimmung der reinen Vasokonstriktion S. 12

a) Werte für die Temperaturerniedrigung S. 12

b) Werte für die Zunahme der modifizierten Wärmeleitzahl S. 13

c) Werte für die Zunahme der Remission S. 14

d) Zusammenfassendes Ergebnis von der Bestimmung der Vasokonstriktion S. 16

2. Bestimmung des entzündungshemmenden Effekts S. 16

a) Entzündungshemmung aufgrund der Temperaturmessung S. 17

b) Entzündungshemmung aufgrund der Remissionsmessung S. 17

c) Entzündungshemmung aufgrund der Messung der modifizierten Wärmeleitzahl S. 18

d) Zusammenfassendes Ergebnis von der Bestimmung der entzündungshemmenden Wirkung S. 18

e) Schlußergebnis S. 18

IV. Diskussion S. 20

V. Zusammenfassung S. 25

VI. Literaturverzeichnis S. 26-30

I. Einleitung und Problemstellung

Aus der ständig zunehmenden Zahl neu entwickelter Corticoidpräparate zur lokalen Applikation ergibt sich sowohl für die Klinik, als auch für die pharmazeutische Industrie die Notwendigkeit der vergleichenden Prüfung ihrer therapeutischen Wirksamkeit. Von der Problematik und den Schwierigkeiten dieser Untersuchungen zeugen zahlreiche Veröffentlichungen und auch die Tatsache, daß der klinische Rechts-Links-Vergleich (13;35) bis heute noch nicht endgültig durch eine objektive Methode mit quantitativer Aussage ersetzt werden konnte. Abgesehen von der Rolle eines nicht immer auszuschließenden Erwartungswertes des Beobachters - Weitgässer (45) berichtet darüber eindrucksvoll - hat dieses Vorgehen auch den Nachteil, daß es bei einer größeren Zahl zu prüfender Therapeutika nicht anwendbar ist, und daß sich auf keinen Fall objektive Meßdaten ermitteln lassen. Unterschiedliche Wege wurden eingeschlagen, um in Versuchen die Wirksamkeit verschiedener Corticosteroide vergleichend zu beurteilen: So bestimmten Stüttgen, Mierbach und Rausche (38) die kurzfristige Eosinophilendepression nach Einreibung von 5 g handelsüblicher Corticoidpräparate auf 20 x 30 cm großen Rückenfeldern, Tronnier (43) gelang es, das mit Hilfe der Wucherpfennig'schen Lichttreppe angelegte UV-Erythem durch verschiedene zu testende Corticoide abzuschwächen. Andere Autoren (4) experimentierten mit Tetrahydrofurfurol, das als milder Reizstoff wirkt, wobei die Therapeutika gleichzeitig auf die Testläppchen gebracht wurden. Zu nennen wären noch die Anwendung von Senföl und Salpetersäure (34), sowie der Histamin-Quaddel-Versuch und das Aufbringen von Cantharidinpflaster (10). Stüttgen (37) gelangte bei der Untersuchung anämischer Hautreaktionen auf intracutan applizierte Cortisonderivate zur Beobachtung, daß Steroidaktivität und Größe des anämischen Hofes parallel laufen, und auch McKenzie (26;27) berichtet über strenge Korrelation zwischen Vasokonstriktion und antiinflammatorischem Effekt, nicht ohne allerdings darauf hinzuweisen, daß es für diese Annahme noch keinen direkten Beweis gäbe.

Einwände gegen die Übertragung der im Tierversuch gefundenen Ergebnisse auf die menschliche Haut scheinen in vielen Fällen

berechtigt, da bei Tieren stark vasokonstriktiv und antiinflammatorisch wirkende Verbindungen gefunden wurden, die keinerlei Effekt auf menschliche Gewebe und insbesondere den Gefäßapparat zeigten (3). Auch fanden sich im Verhalten verschiedener Tierklassen gegenüber ACTH und Corticosteroiden starke Unterschiede. So berichtet Roskam (29), daß Cortison und ACTH bei der Ratte den Farbaustritt aus den Gefäßen beschleunigen würde, während er bei Hasen durch Cortison unbeeinflußt bleibt und ACTH den Farbaustritt sogar verhindert.

Falls die oben erwähnte These McKenzies und Stüttgens über den Zusammenhang zwischen therapeutischer Wirkung und Vasokonstriktion zuträfe, wäre auf diese Weise die Möglichkeit einer äußerst einfachen Prüfung der Corticoide auf ihre antientzündliche und antiallergische Wirkung gegeben. So dienten unsere Untersuchungen insbesondere auch der Klärung der Frage, ob hier eine Korrelation besteht oder nicht.

Einleitend sei kurz auf die Nebennierenrindenhormone selbst eingegangen (Abb.1):

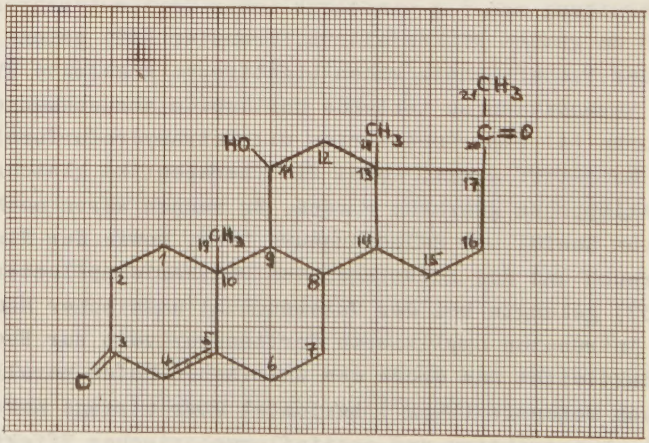


Abb.1

Die Grundstruktur aller klinisch wirksamen antiinflammatorischen Steroide ist die 4Δ pregnen 11ß-oL-3-20,dion-Struktur (2;3)

mit zwei oder mehreren Substituenten. Durch 1-2 Dehydrierung wie beim Prednisolon erreichte man höhere therapeutische Wirksamkeit. Weitere Verbesserungen gelangen durch zusätzliche Substituierung an den Stellungen 6, 9, 16, 17 und 21, so bei den Prednisolonabkömmlingen Triamcinolon, Fluocinolon, Dexamethason und 6-methyl-Prednisolon (46). Hierbei dienten zunächst die Halogene, hauptsächlich Fluor, später dann auch in starkem Maße die Methylgruppen als Substituent (2).

II. Methodik

a) Die Wahl des Entzündungsmodells

Die Erfassung der Entzündungshemmung ist an ein Modell gebunden, das sowohl für die Corticoide ein spezielles Indikationsgebiet darstellt, als auch in klinischer und histologischer Hinsicht der Entzündung entspricht. Da die Steroide sich durch antientzündliche und antiallergische Wirkung auszeichnen, vernachlässigen die oben beschriebenen Testmethoden, die auf der Abschwächung rein toxisch-entzündlicher Reaktionen beruhen, das wesentliche Moment der Allergie, wenn man davon ausgeht, daß ein Entzündungsmodell so weit wie möglich dem gesamten Wirkungsspektrum der Corticoide gerecht werden sollte.

Sowohl in ihrem zeitlichen Verlauf, makroskopischen Aussehen, Ausdehnung und auch Konzentrationsgradienten des schädigenden Stoffes unterscheiden sich die allergischen von den obligat-toxischen Entzündungen (40). Entsprechend finden sich auch im histologischen Präparat unterschiedliche Kriterien: Beim primär nicht-toxischen Allergen findet sich die Ausbildung einer Spongiose in den basalen Schichten des Stratum corneum mit gleichzeitig auftretender perivasculärer, histiolymphocytäer Infiltration der oberen Coriumsschicht. Die Veränderungen an Epidermis und Gefäßbindegewebe treten also gleichzeitig auf. Typisch für die Entzündung, die durch die obligat-toxische Substanzen hervorgerufen wird, ist nach heute überwiegender Auffassung die primäre Schädigung einzelner Epithelzellagen mit ihrer nachfolgenden Dissoziation und der Einwanderung monocy-

tärer Wanderzellen (1;9)

Um den oben genannten Forderungen zu entsprechen, wählten wir als Entzündungsmodell das Kontaktekzem, d.h., die allergische Dermatitis und griffen dabei auf eine Methode von Haxthausen (11) zurück, ohne allerdings die Allergene mit Hilfe der Elektrophorese auf die Haut aufzutragen.

Da das Ekzema vulgare, und damit eine seiner Erscheinungsformen, die Kontaktdermatitis eine der häufigsten Reaktionsformen des Hautorganes ist (33), fällt der Nachteil der Methode, auf den von Heite, Kalkoff und Kohler hingewiesen wird (15), nämlich der Mangel an Versuchspersonen mit geeigneter epidermaler Sinsibilisierung, an einer großen Hautklinik nicht so sehr ins Gewicht, zumal auch Haensch (10) die besonders günstige Eignung des Ekzema vulgare zum Test verschiedener Corticoide betont. Ein weiterer Vorteil, den die frische Kontaktdermatitis im Hinblick auf unsere Untersuchungen besitzt, liegt darin, daß sie eine der wichtigsten Indikationen zur lokalen Steroidtherapie darstellt, wenn auch nur, um eine Zeitrafferwirkung zu erzielen, wodurch die akuten Hautveränderungen zunächst einmal abgefangen werden können, um danach der Therapie mit Hilfe der klassischen Wirkstoffe zugeführt zu werden (32;33).

Da die komplexen zytologischen und biochemischen Vorgänge im Gewebe und an der Gefäßwand, die sich im Verlauf einer Kontaktdermatitis abspielen, nicht genau erfassbar sind, griffen wir auf die heute im wesentlichen immer noch gültige Definition der Entzündung von Celsus zurück: Rubor, Calor, Dolor, Tumor; Rubor infolge o_2-Mangels aufgrund des prästatischen Zustandes, Calor aufgrund der Hyperämie infolge dilatierend wirkender freiwerdender Substanzen, Tumor infolge Exsudatbildung (12). Die äusserlich erfassbaren Veränderungen, die die Entzündung charakterisieren, ergeben sich dementsprechend durch Vorgänge an den Gefäßen. Dadurch und durch die Vermutung einer Parallele von Vasokonstriktion und klinischer Wirksamkeit, wurde der Weg unserer Untersuchung festgelegt: Wir erfassten die antiin-

flammatorischen und antiallergischen Auswirkungen der Therapeutika mit Hilfe der durch sie hervorgerufenen Vasokonstriktion.

b) Messung der Vasokonstriktion

Bestimmt man bei einem festgelegten Hautareal die Remission R von grünem Licht, so werden die durch die oberflächlichen Gefäße bedingten Durchblutungsverhältnisse erfaßt (41). Die Messung der modifizierten Wärmeleitzahl* WZ ergibt ein eindeutiges Maß für die Durchblutungsverhältnisse der Haut (19),und durch die zusätzliche Bestimmung der Hauttemperatur sind Rückschlüsse auf die Dilatation bzw. Konstriktion der tieferen Hautgefäße des mittleren und unteren Coriums möglich (14;19). Eine Kombination aller drei Methoden gestattet dementsprechend Einblicke in tiefere, dem Auge nicht sichtbare Hautpartien.

c) Prinzip der getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung

Die erste Versuchsserie diente dazu, den rein vasokonstriktorischen Effekt der Corticoide auf die Gefäße der gesunden Haut zu bestimmen. Dazu wurden in einer Klimakammer bei 28°C und 50% Luftfeuchtigkeit jeder der 33 gesunden Versuchspersonen 33 kreisrunde, im Durchschnitt 2 cm messende Felder auf den Rücken gestempelt. Die Felder wurden mit den Zahlen 1 bis 33 bezeichnet, und ihre Anordnung blieb beim ganzen Versuchskollektiv konstant. Nach einer Akklimatisationszeit von 15 Minuten wurden von jedem dieser Felder Temperatur T, modifizierte Wärmeleitzahl WZ und die Remission R gemessen, so daß sich für

*Wärmeleitzahl: Größe, die die Wärmemenge (in cal) bezeichnet, die in der Zeiteinheit (sec) die Flächeneinheit(cm^2) durchströmt, wenn senkrecht zu dieser ein Temperaturgefälle von 1°C/cm besteht. Einheit: cal/cm x sec x Grad(19). Als modifizierte Wärmeleitzahl bezeichnen wir die Zeit in sec, die notwendig ist, um einen direkt auf die Haut aufgesetzten Fühler von 25° auf 29°C zu erwärmen.

jedes Feld nach der Messung des Versuchskollektivs ein durchschnittlicher Leerwert pro Meßgröße ergab (Punkt A, Abb.2).

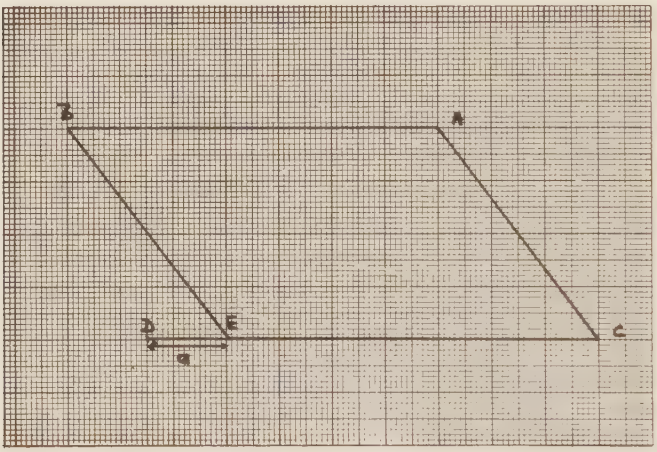


Abb.2

Normale Haut A: Normaler Wert
B: Nach 24h Corticoid (Vasokonstriktion)

Exp.Dermatitis C: Wert nach 24h Kontakt mit Allergen (Entzündung)
D: Wert nach Vorbehandlung der Haut mit Corticosteroid und anschliessendem Kontakt mit Allergen
E: Fiktiver Wert: Grenze zwischen Vasokonstriktion (AB) und zusätzlicher Entzündungshemmung (a)
a: Errechnete Entzündungshemmung

Anschließend wurden auf 32 Felder jeder Versuchsperson mit Hilfe einer Tuberkulinspritze 0,05 ml eines jeweils unterschiedlichen Corticoids aufgetragen und eingerieben, ein Feld pro Versuchsperson wurde nicht behandelt und diente als Kontrollwert. Damit konnten wir Faktoren berücksichtigen, deren Einfluß wir nicht ausschalten konnten, wie z.B. Stress-Situation und momentane Stoffwechsellage. Alle 33 Felder wurden mit einer selbstklebenden Plastikfolie (Oprafol) abgedeckt, um einen besseren Eindringeffekt zu erzielen (26;27). Nachdem nach 24h der Okklusivverband entfernt worden war, wurden unter gleichen Bedingungen wie zuvor in der Klimakammer von den 33 Feldern wiederum T, WZ und R gemessen. Für jedes Feld und jede Meßgröße ergab sich ein Wert B (s. Abb.2). Die Strecke AB ist also das Maß für die reine Vasokonstriktion, die durch das Medikament bewirkt würde.

Wenn der nach 24h gemessene Kontrollwert eine Differenz zum Kontrollwert der ersten Messung zeigte, so war sicher, daß dieser Unterschied nicht auf einer erfolgten Vasokonstriktion bzw. Dilatation beruhte, sondern auf den schon erwähnten, von uns nicht ausschließbaren Einflüssen. Die Ergebnisse der Messungen nach 24h wurde dann um die Differenz der Kontrollwerte korrigiert. Ein Beispiel möge dies verdeutlichen:

Kontrollfeld		Gemessene Werte eines behandelten Feldes	Errechnete Werte eines behandelten Feldes
T bei 1.Messung: 34,5°C			
	+ 0,1°C	24,7°C	34,6°C
T bei 2.Messung: 34,6°C			
R bei 1.Messung: 40,2%			
	-0,1%	39,6%	39,7%
R bei 2.Messung: 40,1%			
WZ bei 1.Messung: 28,4 sec			
	- 1,6 sec	24,7 sec	26,3 sec
WZ bei 2.Messung: 27,8 sec			

Tab.1

Aufgrund unterschiedlicher Innervation und Blutversorgung der einzelnen Rückenpartien war im voraus zu erwarten, daß sich beim

selben Präparat starke Unterschiede in den Meßwerten in Abhängigkeit vom Ort der Applikation auf dem Rücken ergeben würden. So verweisen Duchaine und andere (6;13) auf die besondere Empfindlichkeit der Haut in der Region der Spinae scapulae sowie der Dornfortsätze. Vorversuche ergaben bei uns dann auch tatsächlich bei gleichen Versuchspersonen und gleichen Präparaten Werte, die bis zu 80%, je nach Rückenpartie, differierten. Wir trugen dieser Tatsache dadurch Rechnung, daß wir pro Versuchsperson mit den, mit festen Nummern versehenen 32 Medikamenten auf den in strenger Reihenfolge festgelegten Hautfeldern um ein Feld weiterrückten. Dadurch gelangte jedes Präparat im Laufe der Versuchsserie einmal auf sämtliche zu prüfende Areale, und auch das Kontrollfeld durchlief auf diese Weise alle 33 Felder (20).

Eine zweite Meßreihe diente zur Bestimmung der entzündungshemmenden Wirkung der Medikamente. Wir gingen dabei von der Arbeitshypothese aus, daß die Vasokonstriktion bei der entzündeten Haut genauso groß wie bei der gesunden Haut sei, daß für jedes Medikament die in Abb.2 als AB bezeichnete Strecke sich bei einer akuten Dermatitis nicht verändere. Legt man nun einem allergischen Patienten das spezifische Antigen auf, so bildet sich nach kurzer Zeit die Kontaktdermatitis mit ausgeprägtem Entzündungszeichen, d.h. starker Vasodilatation aus. Die Meßwerte von T, WZ, R dieses Feldes liegen über den Ausgangswerten der gesunden Haut (Punkt A in Abb.2), man gelangt zu Punkt C (s.Abb.2). Da wir nun aber die reine vasokonstriktorische Wirkung jedes Medikaments bereits aus der ersten Versuchsserie kannten, gelangten wir durch Substraktion dieser Werte von den gemessenen Werten C zu Punkt E, jenem fiktiven Wert, der sich ergeben müßte, wenn man auf ein Kontaktekzem nur die rein vasokonstriktorisch wirkende Komponente der Corticoide aufbringen würde.
Wir gingen so vor, daß wir bei 20 Patienten in ähnlicher Weise wie bei der ersten Meßserie zunächst dieselben 32 Präparate

in gleicher Anordnung und Menge und ähnlichem Wechsel auf die Rückenfelder brachten. Nach 2 h trugen wir das spezifische Allergen auf die vorbehandelten Hautfelder, das jeweils letzte Feld eines Durchganges wurde nur mit dem Allergen belegt und ergab nach 24 h die Werte der reinen Kontaktdermatitis (Punkt C, Abb,2). Gleichzeitig wurden auch T, WZ und R der vorbehandelten Felder gemessen (Punkt D, Abb.2). Besteht eine Differenz zwischen den gemessenen Werten D und den errechneten Werten E, so kann diese nur auf die entzündungshemmenden Eigenschaften der Corticosteroide zurückgeführt werden. Mit anderen Worten: Subtrahiert man von der kombinierten Wirkung der Therapeutika (2. Meßreihe, Strecke CD) die rein vasokonstriktorische Wirkung (1.Meßreihe, Strecke AB), so erhält man die Werte für die entzündungshemmende Wirkung.

d) Präparate

Untersucht wurden insgesamt 32 handelsübliche Präparate, die unterschiedliche Corticoide und Grundlagen enthielten. Um den Einfluß der verschiedenen Grundlagen auszuschließen, bzw. zu standardisieren, seien hier aus der Vielzahl der Präparate nur Glucocorticoide in Creme-Grundlage zur Auswertung herangezogen. Die Auswertung der Corticoidwirksamkeit in Abhängigkeit von der Grundlage erfolgt in einer anderen Arbeit (20).

Tab.2

Präparat (Cremes)	Wirkstoff	Konzentration
Tropoderm	Hydrocortison	0,5%
Decortin-H	Prednisolon	0,5%
Volon-A	Triamcinolonazetonid	0,1%
Fortecortin	Dexamethason	0,01%
Delmeson	Methylprednisolon	0,05%
Jellin	Fluocinolon	0,025%
Sermaka	Fluorandrenolon	0,025%
Celestan	Betamethason	0,1%
Locacorten	Flumethason	0,02%
Decoderm	Prednilyden	0,1%
18935 (Vers.präp.)		

III. Ergebnisse

1. Bestimmung der reinen Vasokonstriktion an der gesunden Haut

a) Werte für die Temperaturerniedrigung $-\Delta T$ (Tab.3)

	$-\Delta T$ °C	N	Punkte
Fortecortin	0,54	0,31	100
Delmeson	0,52	0,29	93
Volon-A	0,50	0,27	87
Decortin-H	0,49	0,26	84
18935	0,46	0,23	79
Sermaka	0,43	0,20	65
Locacorten	0,43	0,20	65
Jellin	0,39	0,16	52
Celestan	0,35	0,12	39
Decoderm	0,35	0,12	39
Tropoderm	0,23	0,00	0

Tab.3 Bestimmung der reinen Vasokonstriktion (gesunde Haut)

$-\Delta T$ °C gibt die durchschnittliche Temperaturabnahme bei 33 Versuchspersonen an und entspricht in Abb.2 der Strecke AB. Bereits oben wurde beschrieben, daß eine Kombination aller drei Meßwertreihen notwendig ist, um eine Aussage über die Durchblutung zu erreichen. Da die Meßreihen verschiedene Maßsysteme enthalten, wurde so vorgegangen, daß die gemessenen Werte in ein Punktsystem umgerechnet wurden, das an Hand von Tab.3 kurz erläutert werden soll. Dexamethason (Fortecortin), das die Temperatur am stärksten erniedrigende Präparat erhielt 100 Punkte, Hydrocortison (Tropoderm), das die Temperatur am schwächsten erniedrigende Medikament erhielt 0 Punkte. Die Meßwerte aller anderen Präparate liegen zwischen denen von Dexamethason und Hydrocortison, d.h. sie bewegen sich innerhalb der Differenz von 0,31°C, entsprechend 100 Punkten bzw. Prozent. Hierdurch läßt sich für jedes Präparat mit Hilfe einer einfachen Dreisatzrechnung die entsprechende Punkte- bzw. Prozentzahl berechnen. Es besteht die Beziehung: $\frac{100}{0,31} = \frac{x \text{ Punkte}}{N}$, wobei N

eines Medikaments die Differenz seiner eigenen Daten zu denen des jeweils wirkungsschwächsten Steroids bedeuten. Ein Beispiel aus Tab.3: Die Punktezahl von Volon-A berechnet sich folgendermassen: $\frac{100}{0,31} = \frac{x}{0,50-0,23}$ d.h. $x = \frac{100 \cdot 0,27}{0,31}$ d.h. x = 87. Analog werden sämtliche Meßwerte umgerechnet. Auf diese Weise ist es möglich, die unterschiedlichen Meßsysteme zusammenzufassen und die Wirksamkeit eines Medikamentes durch Addition der Punkte in den verschiedenen Systemen zu bestimmen. Eine andere Möglichkeit bestünde darin, die jeweilige Platznummer der ihrer Wirksamkeit nach gestaffelten Corticoide pro Maßsystem einfach zu addieren. Dabei werden jedoch die feineren Unterschiede nicht berücksichtigt, und Verfälschungen entstehen dadurch, daß z.B. zwei Medikamente verschiedene Platznummern erhalten: In Tab. 3 erhielt Celestan Platz-Nr.9, Decoderm Platz-Nr.10, obwohl beide Präparate in Bezug auf die Temperaturerniedrigung die gleiche Wirksamkeit aufweisen. Diese Fehlermöglichkeit wurde durch das hier benutzte Punktesystem ausgeschaltet.

b) Werte für die Zunahme der modifizierten Wärmeleitzahl (Tab. 4)

	+WZ (sec)	N	Punkte
Fortecortin	7,35	3,52	100
Sermaka	6,55	2,72	77
Delmeson	6,25	2,42	69
Decortin-H	5,98	2,15	61
Jellin	5,85	2.02	57
Celestan	5,85	2,02	57
18935 (V.-präp.)	5,07	1,24	35
Locacorten	4,83	1,00	28
Tropoderm	4,67	0,84	24
Decoderm	4,13	0,30	9
Volon-A	3,83	0,00	0

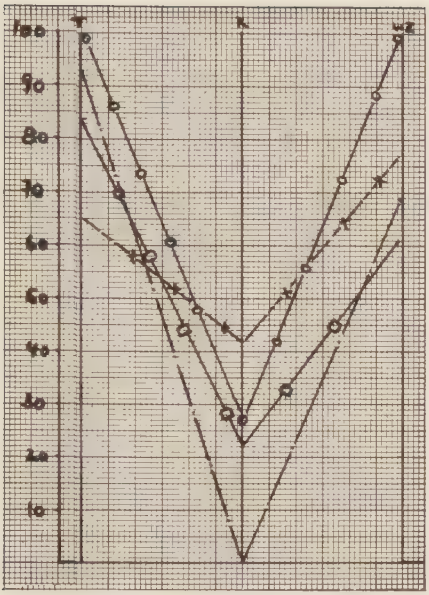
In Tab. 4 gibt + WZ die durchschnittliche Zunahme der modifizierten Wärmeleitzahl bei 33 Versuchspersonen an, die in der folgenden Tabelle 5 bezeichnet + R(%) die durchschnittliche Zunahme der

Remission in Prozent,ebenfalls errechnet aus den Werten von 33 Versuchspersonen.

c) Werte für die Zunahme der Remission (Tab.5)

	+R(%)	N	Punkte
Jellin	4,00	1,56	100
Decoderm	3,90	1,46	94
Celestan	3,82	1,38	89
Volon-A	3,71	1,27	82
18935 (Vers.präp.)	3,58	1,14	73
Locacorten	3,33	0,89	57
Sermaka	3,09	0,65	42
Tropoderm	3,04	0,60	38
Fortecortin	2,86	0,42	27
Decortin-H	2,78	0,34	22
Delmeson	2,44	0,00	0

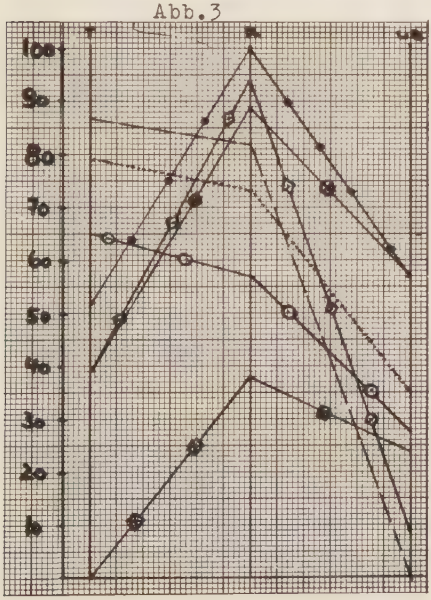
Trägt man die in den drei verschiedenen Meßverfahren erreichten Punktezahlen jedes Präparates in ein Koordinatensystem ein (Abb.3;4), so fällt auf, daß im allgemeinen einer hohen Wirksamkeit hinsichtlich - T und WZ eine geringe Wirksamkeit in Bezug auf die Erhöhung der Remission entspricht und umgekehrt. Dies liesse sich dahingehend deuten, daß die Präparate der Abb.3 ihren Angriffspunkt hauptsächlich an den tieferen Gefäßen, die der Abb.4 mehr an den oberflächlichen Gefäßen besitzen. Wichtig ist aber der Gesamteffekt, der sich aus der Summation der Punkte aus allen Meßreihen ergibt.



Fortecortin
Sermaka
Decortin-H
Delmeson

Einer starken Temperaturerniedrigung und Zunahme der modifizierten Wärmeleitzahl entspricht eine ganz geringe Zunahme der Remission. Wahrscheinlich besitzen diese Medikamente ihr Wirkungsoptimum an den tieferen Gefäßen.

Abb.3



Jellin
18935
Volon-A
Decoderm
Locacorten
Tropoderm
Celestan

Umgekehrte Verhältnisse wie in Abb.3: T und WZ niedrig, R hoch. Angriffspunkt der Medikamente wahrscheinlich an den oberflächlichen Gefäßen.

Abb.4

d) Zusammenfassendes Ergebnis von der Bestimmung der Vasokonstriktion (Tab.6)

	Σaller Punkte	T	R	WZ
Fortecortin	227	100	27	100
Jellin	207	52	100	57
Celestan	185	39	89	57
Sermerka	184	65	42	77
18935 (Vers.präp.)	178	79	73	35
Volon-A	169	87	82	0
Decortin-H	167	84	22	61
Delmeson	163	94	0	69
Locacorten	150	65	57	28
Decoderm	142	39	94	9
Tropoderm	62	0	38	24

Die stärkste vasokonstriktorische Wirkung besitzen demnach Dexamethason (Fortecortin) und Fluocinolon (Jellin), während Tropoderm, ein einfaches Hydrocortison die geringste Wirkung auf die Vasokonstriktion zeigt. Es sei in diesem Zusammenhang aber nochmals darauf hingewiesen, daß hier nur Medikamente in Creme-Grundlage untersucht wurden und sich das Bild bei anderen Grundlagen verschiebt (20).

2. Bestimmung des entzündungshemmenden Effekts

Das Prinzip der Berechnung der Entzündungshemmung wurde bereits in den der Abb.2 folgenden Seiten erläutert. Die in den Tabellen 7, 8 und 9 angegebenen Werte ergaben sich durch Substraktion der jeweils gemessenen Strecke AB von der ebenfalls gemessenen Strecke CD. Positive Werte a in den Tabellen bedeuten dabei, daß dem entsprechenden Medikament eine sehr starke entzündungshemmende und antiallergische Wirkung zukommt (Punkt D in Abb.2 liegt tatsächlich ausserhalb der Strecke CE). Negative Werte a zeigen, daß D innerhalb der Strecke CE liegt, d.h. die Vasokonstriktionswirkung durch die Vorgänge im entzündeten Gewebe herabgesetzt wurde. Hierauf soll später in der

Diskussion noch eingegangen werden. Bei der Aufschlüsselung der Werte wurde das gleiche Punktesystem verwendet, das bereits bei der ersten Meßreihe beschrieben wurde. N bedeutet wiederum die Differenz der Daten eines Präparates zu den Meßwerten des unwirksamsten Corticoids.

a) Ergebnis der Entzündungshemmung aufgrund der Temperaturmessung (Tab.7)

	a	N	Punkte
Locacorten	+ 0,13	0,54	100
Decoderm	+ 0,10	0,51	94
Volon-A	0,00	0,41	76
Celestan	- 0,04	0,37	68
Jellin	- 0,12	0,29	54
18935 (V.-präp.)	- 0,12	0,29	54
Sermaka	- 0,24	0,17	31
Decortin-H	- 0,24	0,17	31
Delmeson	- 0,24	0,17	31
Tropoderm	- 0,30	0,11	20
Fortecortin	- 0,41	0,00	0

b) Entzündungshemmung aufgrund der Remissionsmessung (Tab.8)

	a	N	Punkte
Celestan	- 0,19	1,44	100
Delmeson	- 0,31	1,32	91
Sermaka	- 0,42	1,21	84
Jellin	- 0,45	1,18	82
Volon-A	- 0,69	0,94	65
Fortecortin	- 0,88	0,75	52
Decoderm	- 1,02	0,61	42
Tropoderm	- 1,46	0,17	12
Locacorten	- 1,54	0,09	6
Decortin-H	- 1,59	0,04	3
18935 (V.-präp.)	- 1,63	0,00	0

c) Entzündungshemmung aufgrund der Messung der modifizierten Wärmeleitzahl (Tab.9)

	a	N	Punkte
Decoderm	+ 2,37	8,36	100
Volon-A	+ 2.20	8,19	97
Locacorten	+ 0,98	6,97	83
Celestan	- 0.02	5,97	71
18935(V.-Präp.)	- 1,32	4,59	55
Jellin	- 2,23	3,68	44
Decortin	- 3,69	2,30	28
Delmeson	- 3,92	2,07	25
Sermaka	- 3,97	2,02	24
Tropoderm	- 4,30	1,69	20
Fortecortin	- 5,99	0,00	0

d) Zusammenfassendes Ergebnis von der Bestimmung der entzündungshemmenden Wirkung (Tab.10)

	Σ aller Punkte	T	R	WZ
Celestan	239	68	100	71
Volon-A	238	76	65	97
Decoderm	236	94	42	100
Locacorten	189	100	6	83
Jellin	180	54	82	44
Delmeson	147	31	91	25
Sermaka	139	31	84	24
18935 (V.-Präp.)	109	54	0	55
Decortin	62	31	3	28
Fortecortin	52	0	52	0
Tropoderm	52	20	12	20

e) Schlußergebnis

Tabelle 10 läßt sich in vier Gruppen unterteilen, wobei in jeder Gruppe die Punktunterschiede sehr gering sind. Hervorragende therapeutische Wirkung besitzen Celestan (Betamethason), Volon-A (Triamcinolon) und Decoderm (Prednilyden).

Bemerkenswert ist, daß die rein vasokonstriktorische Wirkung dieser Corticoide durchaus nicht gleich stark ist (s.Tab.6). Celestan wirkt stark auf die Gefäße, so daß man bei diesem Medikament von einer Parallele von Vasokonstriktion und antientzündlicher Wirkung sprechen kann. Volon und Decoderm,in der therapeutischen Wirkung dem Celestan praktisch gleichwertig, zeigen starke Unterschiede in der Gefäßwirkung: Volon-A bewirkt durchschnittliche, Decoderm schwache Vasokonstriktion. Die zweite Gruppe bilden die Medikamente mit guter therapeutischer Wirksamkeit: Locacorten und Jellin zeigen im Hinblick auf ihre Vasokonstriktion ebenfalls kein einheitliches Bild. Annähernde Übereinstimmung findet sich dann wieder bei den Medikamenten der dritten Gruppe, die einen mässig therapeutischen Effekt besitzen: Delmeson, Sermaka und das Versuchs-Präparat 18935 bewirken durchschnittlich starke Gefäßverengung. Gegen die Vermutung, daß zwischen Vasokonstriktion und entzündungshemmendem Effekt eine Parallele besteht, sprechen sehr eindeutig die Werte von Tropoderm, das die schwächste Vasokonstriktion bewirkt und Fortecortin, das deutlich die Spitze der vasokonstriktorischen Wirkung hält: Beide Corticoide besitzen die niedrigsten Werte im Hinblick auf die Entzündungshemmung. Verdeutlicht wird die Tatsache, daß zwischen Vasokonstriktion und Entzündungshemmung kein kausaler Zusammenhang besteht durch die auf der nächsten Seite folgende Abb.5. Bestünde dieser Zusammenhang, so müssten die Kurven der linken Seite der Abbildung parallel laufen und diejenigen auf der rechten Seite müßten spiegelbildlich zu den linken Geraden liegen.

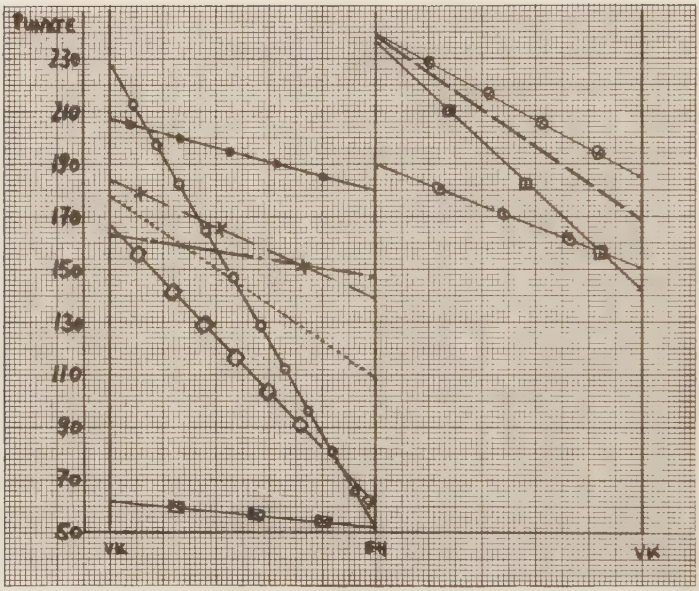


Abb.5

Jellin
Delmeson
Sermaka
Vers.präp.18935
Decortin-H
Fortecortin
Tropoderm
Volon-A
Celestan
Decoderm
Locacorten

VK: Vasokonstriktion
EH: Entzündungshemmung

IV. Diskussion

Bei unseren Versuchen gingen wir von handelsüblichen Präparaten aus und waren infolgedessen auf die darin enthaltenen Wirkstoffkonzentrationen festgelegt. Zieht man die in der Literatur (10; 21; 23; 36) die für die lokale Applikation angegebenen Äquivalenztabellen heran, so fällt auf, daß die Konzentration von Dexamethason bei uns nur 0,01% statt 0,05%, die von Hydrocortison bei uns nur 0,5% statt 1 bis 2,5% beträgt.

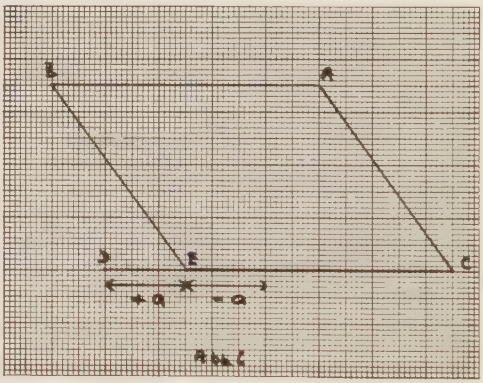
Hierin wäre eventuell eine Erklärung für die von uns festgestellte schwache therapeutische Wirkung dieser Präparate zu suchen. Triamcinolonazetonid wurde schon in früheren Untersuchungen als hochwirksames Steroid beschrieben (36), eine Aussage, die sich voll bestätigen ließ. Fluocinolon, bei uns von mittlerer Wirksamkeit, scheint dagegen bei rein leukocytären Reaktionen dem Triamcinolon überlegen zu sein, wobei aber auch dort das Triamcinolon weit besser zu wirken scheint als Hydrocortison (15). Vergleicht man Betamethason (16β- Methyl - 9α - Fluor - Prednisolon) mit Dexamethason (16α-Methyl - 9α-Fluor-Prednisolon), so muß man aus unseren Ergebnissen schließen, daß die Corticoidwirksamkeit, jedenfalls bei der akuten Kontaktdermatitis u.a. wesentlich von der Stellung des Substituenten am C-16-Atom abhängt, falls das Ergebnis nicht durch die relativ niedrige Konzentration des Dexamethason beeinflusst wurde.

McKenzie (26;27) wies darauf hin, daß die Minimaldosis zur Erlangung einer Vasokonstriktion um das hundertfache herabgesetzt werden kann, sobald die Medikamente mit Okklusivverband abgedeckt werden. Es liesse sich nun einwenden, daß wir in der ersten Versuchsserie den Okklusivverband benützten, in der zweiten Serie jedoch nicht, wodurch die Arbeitshypothese, die Vasokonstriktion sei in beiden Meßreihen gleich, nicht zuträfe. Rein gedanklich ist dieser Einwand völlig berechtigt, und wir waren uns dieser Schwierigkeit von Anfang an bewußt, nahmen sie aber aus zwei Gründen in Kauf:

1. Wir konnten in der zweiten Meßserie das Corticoid nicht auftragen, abdecken, den selbstklebenden großflächigen Okklusivverband wieder abreissen und einen neuen Okklusivverband anlegen, ohne durch das großflächige Abziehen die gesamte Rückenhaut mechanisch zu reizen und durch die dadurch entstandene Hyperämie andere Eindringeffekte zu erzielen.
2. Wir versuchten, sowohl bei der Bestimmung der Vasokonstriktion in der ersten Meßreihe, als auch bei der Bestimmung des

Gesamteffektes von optimalen Bedingungen auszugehen. Wie die Vorversuche zeigten, erfüllte einerseits der Okklusivverband diese Bedingungen, andererseits war das Auftragen der Corticoide zwei bis drei Stunden vor dem Kontakt des Allergens mit der Haut am günstigsten. Aufgrund dieser Tatsache verzichteten wird darauf, Steroid und Allergen gleichzeitig aufzutragen und mit Okklusivverband abzudecken.

In diesem Zusammenhang noch ein Wort zur Auswertmethode und Abbildung 2 bzw. Abbildung 6.



In den Tabellen 7 und 9 liegen nur die Werte mit positiven Vorzeichen ausserhalb der Strecke CE und entsprechend damit der Strecke a, das heißt, nur hier läßt sich tatsächlich eine zusätzliche therapeutische Wirkung ermitteln, unter der Voraussetzung, AB sei gleich CE. Die Mehrzahl der Werte, so die der ganzen Tabelle 8, liegt innerhalb der Strecke CE und entspricht in Abb. 6 dem Wert -a. Das heißt also, daß die Vasokonstriktion am Kontaktekzem in den meisten Fällen geringer ist als an der gesunden Haut, oder mit anderen Worten, daß durch das Entzündungsgeschehen Verhältnisse hervorgerufen werden müssen, die den vasokonstriktorischen Effekt der Corticoide abschwächen. Das Prinzip der Auswertung wird hierdurch aber nicht in Frage gestellt. Wenn auch die gemessenen Werte den Charakter von Abolutwerten verlieren, so ist doch immer noch ein Vergleich der zahlenmässigen Ergebnisse für die einzelnen Medikamente berechtigt. Um die Wirkung in absoluten Zahlen angeben zu können, müsste man den "Nullwert" kennen, d.h. jenen Punkt zwischen C und D', der das effektiv rein vasokonstriktorische Moment des jeweiligen Steroids bei der Entzündung angibt. Ihn zu ermitteln ist weder mög-

lich noch nötig, zumal durch die Koppelung unserer Meßmethode sich eine Aussage mit absoluten Zahlen doch nicht machen läßt. An der Tatsache, daß zwischen Vasokonstriktion und Entzündungshemmung in unseren Versuchen keine Abhängigkeit zu beobachten wäre, ändert sich nichts, ebensowenig verliert die qualitative Aussage der Tabelle 10 an Beweiskraft. Selbstverständlich muß berücksichtigt werden, daß die an der Spitze der Tabelle stehenden Medikamente nicht auf jeden Fall am wirksamsten sind, da bekanntlich auch die Wahl der Grundlage dem Krankheitsbild angepasst sein muß (20; 31; 42; 44).

Eine mehr oder weniger quantitative Aussage ließe sich im Rahmen einer ähnlich angelegten Arbeit erreichen, wobei man jedes Ekzemfeld hinsichtlich seiner Dämpfung durch die Corticoide histologisch untersuchen müßte, eine Forderung, die dem Patienten auf keinen Fall zuzumuten ist. Eine andere Möglichkeit läge darin, den ganzen Fragenkomplex auf biochemischem Wege zu lösen. Doch setzt diese Lösung ein sicheres Wissen über das Wirkungsprinzip der Corticoide voraus, das bis heute im wesentlichen noch ungeklärt ist. Zwar kennt man die Wirkungen der Steroide auf die verschiedenen Organe und Stoffwechselleistungen des menschlichen Körpers (2; 30), doch läßt sich über die genauen biochemischen Angriffspunkte noch keine sichere Aussage machen (37; 38). Die speziell im Hinblick auf das Entzündungsgeschehen geäusserte Vermutung einer Antihistamenwirkung (7; 36) erwies sich als falsch, nachdem sich herausgestellt hatte, daß diese Stoffe nicht als Antihistaminika fungieren (8; 24).

Festzustehen scheint, daß eine echte Resorption der Corticoide in nennenswertem Maße nicht stattfindet (17), sondern daß es sich um Permeationsvorgänge handelt, die von verschiedenen physikalischen und chemischen Faktoren, u.a. der Wurzel der Wasserlöslichkeit des Steroids und dessen Diffusionskoeffizienten abhängen (16; 18). Am Rande sei abschliessend noch darauf hingewiesen, daß wir in Übereinstimmung mit

zahlreichen Autoren (5; 10; 22; 25; 28; 39) bei keiner der Versuchspersonen eine Änderung des Mineralhaushaltes bzw. lokale Ödeme feststellen konnten.

V. Zusammenfassung

Elf handelsübliche Corticoidpräparate in Creme-Grundlage wurden mit Hilfe der Temperatur- und Remissionsmessung und Erfassung der Wärmeleitzahl auf ihren vasokonstriktorischen Effekt an der gesunden Haut untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse wurden denjenigen Werten gegenübergestellt, die sich aus der Abschwächung experimenteller Kontaktdermatitiden durch die gleichen Steroide ergaben. Dabei fand sich, daß zwischen Vasokonstriktion und entzündungshemmendem Effekt kein kausaler Zusammenhang besteht. So bewirkten Fortecortin (Dexamethason) und Jellin (Fluocinolon) nur mäßige bis schwache Entzündungshemmung bei sehr starker Vasokonstriktion, während Celestan (Betamethason) und Volon-A (Triamcinolonacetonid) die beste entzündungshemmende Wirkung bei nur mäßig starker Vasokonstriktion zeigten.

Auf die Methodik und die Frage einer quantitativen Aussage wird in der Diskussion eingegangen, ebenso auf die Problematik des verwendeten Entzündungsmodelles.

Literaturverzeichnis

1) Bandmann, H.J.
Beitrag zur Histopathologie allergischer epicutaner Testreaktionen
Hautarzt 11.258-262, 310-318, 355-363, 393-400 (1960)

2) Beiglböck, W.
Chemie und Pharmakologie der neuen Corticosteroide
Wien. Med.Wschr. 109.585-594 (1959)

3) Bronstein, S.J., Plains, M., Greater, W. Jacobsen, C., Orentreich, N., Applezweig, N.
Human and animal anti-inflammatory activity of an acetonide of progesterone
Arch.Derm. 93. 114-118 (1966)

4) Brunner, M.J. und Finkelsteiner, P.
A laboratory method for evaluation of topical anti-inflammatory agents
Arch.Derm. 81. 453-457 (1960)

5) Burckhardt, W.
Erfahrungen mit Eurax-Hydrocortisonsalbe
Praxis 50. 1048 (1960)

6) Duchaine, J.
Kritische Bemerkungen zu Allergie-Hautmessungen
Allergie und Asthma 1. 243-249 (1955)

7) Filipp, G.
Zur Therapie allergischer Erkrankungen
Medizinische 1959: 1189-1193

8) Friedländer, S. und Friedländer, A.S.
zit. b. Wilbrandt, W. 48)

9. Schneider, W. und Wagner, H.
Kontaktdermatitis in: Gottron, H.A. und Schönfeld,W., Dermatologie und Venerologie Bd.III/1,
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1959

10) Haensch, R.
Dermatotherapeutische Gesichtspunkte bei der äußeren Cortison-Anwendung
Fette, Seifen-Antrichm. 61. 989-993 (1959)

11) Haxthausen, H.
Some experiments with electrophoretic patch-tests
J.invest. Derm.24.211-216 (1955)

12) Hamperl, H.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathalogischen Anatomie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965

13) Heite, H.J. und Lindner, A.
Über die Planung und Auswertung einer Rechts-Links-Behandlung bei dermato-therapeutischen Untersuchungen
Dermatologica 125. 65-80 (1962)

14) Heite, H.J. und Wurbs, M.
Wärmeleituntersuchungen an der menschlichen Haut unter dem Einfluß von Ultraviolett- und Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 122. 300-310 (1963)

15) Heite, H.J., Kalkoff, K.W. und Kohler, H.
Über die entzündungshemmende Wirkung verschiedener Steroidsalben an der menschlichen Haut, gemessen am Pyrexal-Erythem
Hautarzt 14. 222-226 (1963)

16) Higuchi, T.
Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments
J.Soc. Cosm.Chem. 11. 85-97 (1960)

17) Hoffmann, H.
Die Behandlung mit Hydrocortisonsalben mit niedrigem Wirkstoffgehalt
Zschr. H.-u.Geschl.Krkh. 28. 332-336 (1960)

18) Katz, M. und Shaik, J.Z.
Theoretische Grundlagen der percutanen Corticoid-Resorption
J.pharm.Sci 54. 591 (1965)

19) Kleine-Natrop, H.E.
Hauttemperatur und Hautthermometrie in: Gottron, H.A. und Schönfeld, W., Dermatologie und Venerologie Bd.I/1
G.Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961

20) Kohler, H.G.
Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei externen Corticoidzubereitungen unter Brücksichtigung der Grundlage
Inaug.Diss. Tübingen 1969

21) Korting, G.W.
Korticosteroidbehandlung bei Hautkrankheiten (innerlich und äußerlich) und Kontraindikationen
Therapiewoche 13. 173-180 (1963)

22) Korting, G.W.
Der gegenwärtige Erfahrungsstand der allgemeinen und lokalen Corticoid-Therapie von Dermatosen
Medizinische 1958: 969-976

23) Korting, G.W.
Die Indikationen zur Behandlung mit Glucocorticoiden, ACTH und Resochin in der Dermatologie
Medizinische 1959: 2211-2216

24) Kuschinsky, G. und Lullmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964

25) Livingood, C.S., Hildebrand, J.F., Key, J.S. und Smith, R.W.
Studies of percutaneous absorption of Fludrocortison
A.M.A. Arch.Derm. 72. 313-327 (1955)

26) Mckenzie, A.W. und Steoughton, R.B.
Method for comparing percoutaneous absorption of steroids
Arch.Derm. 86. 608-610 (1962)

27) Mckenzie, A.W.
Percutaneous absorption of steroids
Arch.Derm. 86. 611-614 (1962)

28) Raab, W.
Unerwünschte Wirkungen bei der Kortikosteroid- und Kortikotropinbehandlung der Hauterkrankungen
Wien.med.Wschr. 111. 557-562 (1961)

29) Roskam, J.
Bases experimentales et cliniques des thérapeutiques antiinflammatoires
La Semaine des Hopitaux 34. 1-6 (1958)
30) Rein, H. und Schneider, M.
Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1960
31) Schirren, C. und Jenschke, G.
Die Behandlung von Hautkrankheiten mit fettfreier Hydrocortisonsalbe
Ärztl.Wschr. 14. 864-866 (1959)
32) Schneider, W.
Kortikosteroidtherapie in der Dermatologie
Dtsch.med.Wschr. 84. 2219-2222 (1959)
33) Schönfeld, W. und Schneider, W.
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1965
34) Scott, A. und Kalz, F.
Zit. b. Heite, H.J., Kalkoff, K.W, und Kohler, H. 16)
35) Siemens, H.W.
Die Technik der Rechts-Links-Behandlung für den Praktiker
Hautarzt 38. 307 (1952)
36) Storck, H.
Welche Vorteile bringen Kortikoide, Antibiotika und Zytostatika in der Dermatologie
Praxis Schweiz. Rdsch.Med. 53. 550-560 (1964)
37) Stüttgen, G.
Charakterisierung anämischer Hautreaktionen auf intracutan applizierte Cortisonderivate
Klin.Wschr. 39. 267-268 (1961)
38) Stüttgen, G. und Miebach,H. und Rausche, Ch.
Zur Wirkung einer lokalen großflächigen Anwendung von Cortisonderivation und Heparin auf die menschlichen Bluteosinophilen
Derm.Wschr. 142. 1313-1319 (1960)

39) Sulzberger, M.B. und Witten, V.H.
Hydrocortison-Salbe in der dermatologischen Therapie
Med. Klin. North America 1954: 321

40) Tronnier, H.
Zur Problematik positiver Epicutan-Tests bei beruflichen Ekzemen
Zbl. Arbeitsmed., Arbeitsschutz 17. 5-10 (1967)

41) Tronnier, H.
Bestimmung der Hautfarbe unter besonderer Berücksichtigung der Erythem- und Pigmentmessung
Strahlentherapie 121. 392-404 (1963)

42) Tronnier, H.
Zur Wirkung der Salbengrundlage an der menschlichen Haut
Aesthet.Med. 11. 350-359 (1962)

43) Tronnier, H.
Über die experimentelle Prüfung von entzündungshemmenden Steroiden an der menschlichen Haut
Berufsdermatosen 8. 25-46 (1960)

44) Wagner, W.
Über die Rolle der Salbengrundlage bei der lokalen Cortisontherapie
Münch.med.Wschr. 101. 199-200 (1959)

45) Weitgässer, H.
Über die Prüfung der lokalen Wirkung von Korticoidsalben am Beispiel des 6 -Chlorprednisonacetats
Zschr. H.- u.Geschl.Krkh. 34. 293-298 (1963)

46) Wilbrandt, W.
Physiologie und Pharmakologie der Corticosteroide
Dtsch. Med.J. 1960: 277-282

Herrn Professor Dr.W.Schneider danke ich
dafür, daß ich in seinem Hause diese Arbeit
durchführen konnte.

Für die Überlassung des Themas, die stets
verständnisvolle und hilfreiche Unterstützung
sowie für ermutigenden Zuspruch
Herrn Professor Dr.H.Tronnier
ganz herzlichen Dank.

Lebenslauf

Am 16.1.1942 wurde ich, Falko Heinecke, in Berlin als Sohn des Verwaltungsangestellten Hermann Heinecke und seiner Ehefrau Marta geb. Böhm geboren. Nach dem Volksschulbesuch in Rielasingen Krs. Konstanz und Besuch des Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Radolfzell/Bodensee machte ich im März 1962 das Abitur. Ab Mai 1962 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und legte die Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 28.3.1963, die Ärztliche Vorprüfung am 9.10.1965 ab. Nachdem ich das erste Klinische Semester an der Universität in Innsbruck verbrachte, kehrte ich im Sommersemester 1966 nach Tübingen zurück. Im August 1969 schloß ich meine Ausbildung mit dem Medizinischen Staatsexamen an der Universität Tübingen ab.